Lane Medical Library

Über salzsaures Amarin.

INAUGURAL-DISSERTATION

WELCHE

ZUR ERLANGUNG DER DOCTORWÜRDE

IN DER

MEDICIN UND CHIRURGIE

MIT ZUSTIMMUNG

DER MEDICINISCHEN FACULTÄT

DER

FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT ZU BERLIN

am 1. August 1890

NEBST DEN ANGEFÜGTEN THESEN

ÖFFENTLICH VERTHEIDIGEN WIRD

DER VERFASSER

Richard Friedländer

aus Berlin.

OPPONENTEN:

Hr. Dr. med. Edmund Falk, prakt. Arzt.
- Dr. med. Willy Ruhemann, prakt. Arzt.
- Dd. med. Fritz von Liebermann, prakt. Arzt.

BERLIN.

Buchdruckerei von Gustav Schade (Otto Francke).

Linienstrasse 158.

Seinen lieben Eltern

in Dankbarkeit

gewidmet

vom

Verfasser.

Von Herrn Professor Dr. Liebreich wurde mir das salzsaure Amarin übergeben, um dasselbe auf seine Eigenschaften und Wirkungen zu untersuchen.

Das Amarin, eine Isomerie des Hydrobenzamids, hat die Formel $C_{21}H_{18}N_2$, und zwar ist die Zusammensetzung entweder

$$\begin{matrix} C_6H_5.CH.NH \\ C_6H_5.C:N \end{matrix}\diagdown\diagup CH.C_6H_5 \text{ oder } \begin{matrix} C_6H_5.C.NH \\ C_6H_5.C.NH \end{matrix}\diagdown\diagup CH.C_6H_5.$$

Es bildet sich aus dem Hydrobenzamid, durch Erhitzen desselben auf 120—130°, oder durch mehrstündiges Kochen mit Kalilauge; auch entsteht es bei directem Behandeln von Bittermandelöl mit Alkohol und Ammoniak, und beim Erwärmen einer alkoholischen Lösung von Benzoin und Bittermandelöl mit Ammoniak: $C_{14}H_{12}O_2 + C_7H_6O + 2NH_3 = C_{21}H_{18}N_2 + 3H_2O$.

Um Amarin darzustellen, wendet man folgendes Verfahren an: Man erhitzt Hydrobenzamid 3—4 Stunden auf 130°, löst das Product in heissem Alkohol und neutralisirt heiss mit Salzsäure, dann scheidet sich salzsaures Amarin aus; dieses presst man ab, löst es in heissem Alkohol und fällt mit Ammoniak. Das freie Amarin wird wiederholt mit heissem Wasser ausgezogen, dann in verdünnter Essigsäure gelöst, mit NH_3 ausgefällt und aus Alkohol oder Äther umkrystallisiert. Es bildet Säulen, deren Schmelzpunkt 100° beträgt. Bei längerem Sieden mit Wasser wandelt Amarin sich in eine Modification um, welche erst bei 120° schmilzt. Amarin ist unlöslich in Wasser, leicht löslich in Alko-

hol und Äther und giftig. Die Salze sind in Wasser schwer löslich und schmecken intensiv bitter.

Das salzsaure Amarin hat die Formel $C_{21} H_{18} N_2 HCl$, es besteht aus kleinen, weissen Nadeln und ist in kaltem Wasser wenig, in heissem mehr löslich; die Lösung reagirt alkalisch.

Um zu erfahren, wieviel salzsaures Amarin in einer gesättigten, erhitzten und dann filtrirten Lösung gelöst wäre, sättigte ich kaltes, destillirtes Wasser mit salzsaurem Amarin, erhitzte dasselbe auf dem Wasserbade und liess es dann erkalten. Nach etwa 24 Stunden zeigte die Lösung eine Temperatur von 23°, auch hatte sich etwas salzsaures Amarin wieder ausgeschieden. Ich filtrirte nun, mass genau 100 cbcm ab, liess diese verdampfen und trocknete sie über Schwefelsäure bis zum constanten Gewicht. Eine Wägung ergab 0,8425 Trockenbestandteile. Die Versuche, welche ich machte, stellte ich zuerst mit kalt gesättigter, dann mit der oben erwähnten gesättigten und zuletzt mit $^1/_2$%iger Lösung an.

Ich begann meine Experimente an Fröschen, welche folgende Erscheinungen darboten:

Nach Injection einer halben, 1 cbcm haltenden Spritze einer kalt gesättigten Lösung in den Rückenlymphraum zeigte sich nur eine schwache Verlangsamung der Bewegungen, die an den hinteren Extremitäten selbst 48 Stunden später noch nicht völlig geschwunden war. Nach Injection einer ganzen Spritze traten nach 3—5 Minuten deutliche Bewegungsstörungen ein. Die vorher lebhaften Frösche konnten nicht mehr springen, sondern blieben still auf einer Stelle liegen. Bei Irritationen versuchten sie sich vorwärts zu bewegen, doch gelang ihnen dies entweder gar nicht, oder nur in sehr beschränktem Masse; die Extremitäten wurden mit schleppenden, schlängelnden Bewegungen angezogen, blieben

aber alsbald lang ausgestreckt, kraftlos liegen. Diese Störungen besserten sich nur ganz allmählich, so dass selbst nach 4 Tagen noch kein normaler Zustand wieder eingetreten war. Bis zum dritten Tage vermochten die Tiere überhaupt nicht zu springen, doch war eine täglich fortschreitende Besserung zu bemerken. Am ersten Tage nach der Injection waren sie noch fast völlig gelähmt, am zweiten Tage vermochten sie sich mühselig zu bewegen, wobei die Extremitäten meistens den Dienst versagten und ausglitten, am dritten Tage war die Bewegung besser, aber immer noch recht ungeschickt, und erst am vierten Tage konnten sie wieder springen. Die Sensibilität war völlig erhalten, die Reflexerregbarkeit schien bei manchen Tieren erhöht zu sein. Die Atmung wurde schon nach einigen Minuten — soweit das beim Frosch zu beobachten ist — sehr mühsam und gleichsam dyspnoisch. Die Tiere atmeten sehr selten, so dass mitunter 7 Minuten zwischen 2 Atemzügen vergingen, sperrten dabei das Maul auf und hoben den ganzen Körper in die Höhe. Dieser Zustand war am folgenden Tage regelmässig geschwunden.

Um die Einwirkung des salzsauren Amarins auf das Herz zu studiren, legte ich mehrfach bei Fröschen das Herz frei und beobachtete ein allmähliches, stetig fortschreitendes Sinken der Herzfrequenz; so z. B. fand ich bei einem Frosch:

I. Versuch.

Zeit	Herzfreq. in 1 Min.	Bemerkungen
11 U. 30	32	
11 - 46		1 Spritze injicirt.
11 - 50	16	
11 - 55	14	
11 - 58	12	
12 - 05	10	
12 - 10	8	

Bei 8 Contractionen in der Minute blieb es dann lange Zeit, so dass ich den Versuch abbrach. Ich sah also innerhalb 20 Minuten die Zahl der Contractionen auf die Hälfte, und nach weiteren 20 Minuten auf ein Viertel der ursprünglichen Anzahl gesunken. Ferner verlief nach der Injection die Systole in bei weitem kürzerer Zeit als die Diastole, welche in 2 Phasen, getrennt durch eine Pause, geschieden war. Bei der Systole contrahirte sich das Herz sehr energisch, dann kam eine Pause, dann die erste Phase der Diastole, dann wieder eine Pause, und dann die zweite Phase der Diastole. Auch dieser Zustand blieb länger als einen Tag bestehen.

Um auch die Wirkung grösserer Dosen zu studiren, injicirte ich demselben Frosch, den ich am Tage vorher benutzt hatte, 2 Spritzen, und fand ausser den schon oben erwähnten Erscheinungen krampfartige, spontan auftretende Zuckungen der hinteren Extremitäten und eine deutlichere Steigerung der Reflexerregbarkeit, so dass bei Aufklopfen auf den Tisch oder leisen Berührungen die krampfartigen Zuckungen auftraten. Auch war die Systole noch energischer, und die Pause zwischen den beiden Phasen der Diastole verlängert. Der Frosch zeigte am nächsten Tage noch nach Berührungen krampfartige Zuckungen im ganzen Körper. Der Versuch verlief auf folgende Weise.

II. Versuch.

Zeit	Herzfreq. in 1 Min.	Bemerkungen
11 U. 10	9	1 Spritze.
11 - 17	9	Systole verlängert.
11 - 25	8	
11 - 31	8	spontane Zuckungen.
11 - 40	8	1 Spritze.
11 - 45	8	Contractionen träger.
11 - 50	8	- sehr oberflächlich.

Am nächsten Tage war das Tier tot.

Ich machte später noch einen Versuch, indem ich 1 Spritze gesättigter Lösung injicirte und erhielt meine früheren Beobachtungen bestätigt: es traten nach 3 Minuten Bewegungsstörungen auf, die sich nach einer halben Stunde zu fast völliger Lähmung der Extremitäten steigerten, die Reflexerregbarkeit war stark erhöht, die Atmung mühsam und selten, die Pulsfrequenz auf 5 gesunken, und die Systole stark, Krampferscheinungen fehlten.

Da die Lähmung der Extremitäten den Eindruck einer peripherischen machte, reizte ich das peripherische Ende eines durchschnittenen Ischiadicus und fand, dass der Nerv schon bei ganz schwachen Strömen reagirte. Hiernach erschien also eine peripherische Lähmung ausgeschlossen. Die gesteigerte Reflexerregbarkeit konnte ihren Sitz im Rückenmark haben, doch war auch eine Beeinflussung der Medulla oblongata oder des Gehirns möglicherweise vorhanden. Um diese Frage zu entscheiden, injicirte ich je 1 Spitze 5 Fröchen, von denen ich vorher zweien die Medulla oblongata und zwei anderen das Gehirn abgetrennt hatte. Alle 5 zeigten die gleiche Reflexerregbarkeit, so dass wohl anzunehmen ist, dass durch das salzsaure Amarin die Reflexerregbarkeit des Rückenmarks erhöht wird. Ich will noch erwähnen, dass ich bei diesem Versuch die Injectionen in den Schenkel gemacht hatte, und dass die injicirten Beine eine grosse Steifigkeit und Anästhesie zeigten, während die andren Extremitäten leicht beweglich und stark empfindlich waren.

Ich habe also bei Kaltblütern als Wirkung des salzsauren Amarins gefunden: Lähmung der Extremitäten, dyspnoische Atmung, allmähliche Pulsverlangsamung und — namentlich nach grösseren Dosen — gesteigerte Reflexerregbarkeit des Rückenmarks.

Ich komme jetzt zu den Versuchen an Warmblütern, von denen ich Kaninchen, Hund und Katze benutzte, die alle gleichartige Erscheinungen darboten.

Ich spritzte einem Kaninchen von 1500 g 5 Spritzen einer kalt gesättigten Lösung unter die Haut. Nach 5 Minten spitzte das Tier fortwährend die Ohren; die Extremitäten und dann der ganze Körper begannen stark zu zittern, bis ein andauernder Krampf das ganze Tier erschütterte, selbst die Gesichtsmuskeln zuckten, und die Zähne knirschten auf einander. Anfangs vermochte das Tier noch sich mühevoll und zitternd vorwärts zu bewegen, bald aber glitten bei derartigen Versuchen die vorderen Extremitäten nach vorn, und die hinteren nach den Seiten aus, so dass das Kaninchen auf den Bauch zu liegen kam; 15 Minuten nach der Injection fiel es auf die Seite, und die Krämpfe traten nur anfallsweise auf, und zwar in Intervallen von etwa 2 Minuten bei einer Dauer von $^1/_2$—1 Minute. Die Versuche des Tieres sich wieder aufzurichten, oder, wenn ich es aufgerichtet hatte, sich in dieser Lage zu behaupten, scheiterten, da die Extremitäten vollkommen gelähmt waren. Die Zahl der Atemzüge in einer Minute war von 104 auf 84 gesunken, während der Krampfanfälle aber sehr gesteigert und unregelmässig, die Atmung selbst im höchsten Grade dyspnoisch und schnappend. Die Reflexerregbarkeit war sehr gross, so dass schon Aufklopfen auf den Tisch mit einem Bleistift, oder leise Berührung genügten, um einen heftigen Krampfanfall auszulösen. Der Cornearreflex war erhalten. Etwa 1 Stunde nach der Injection hatte sich die Atmung wieder auf 90 gehoben, war aber noch stark dyspnoisch; das Tier war imstande gewesen sich von der Seite auf den Bauch zu legen, und die Krampfanfälle waren schwächer und seltener geworden. Nach weiteren 15 Minuten hatten die Krämpfe aufgehört und waren auch durch Berührungen oder selbst starkes

Klopfen nicht mehr hervorzubringen, dagegen bestand noch Zittern und Lähmung der Extremitäten.

Am nächsten Tage war das Kaninchen völlig wieder hergestellt, und ich machte einen neuen Versuch an ihm, indem ich die doppelte Dosis derselben Lösung, also 10 Spritzen, subcutan injicirte. Die Erscheinungen waren dieselben wie am Tage vorher, nur waren auffallender Weise trotz der doppelten Dosis die Krämpfe viel schwächer, und die Reflexerregbarkeit nicht so stark erhöht. Die Zahl der Atemzüge in einer Minute sank innerhalb 25 Minuten von 109 auf 90, die Herzfrequenz in der halben Minute von 120 auf 90, auch war der Herzschlag viel schwächer. Bald darauf hörten die Krämpfe auf, die Atmung blieb schnappend, das Herz schlug noch langsamer und schwächer, und 32 Minuten nach der Injection war das Tier tot. Die Section ergab nichts Positives, es war nirgends eine Blutüberfüllung, das Herz stand in Diastole.

Ich machte einige Wochen später noch einmal einen gleichen Versuch mit einer gesättigten Lösung. Ich gab einem Kaninchen von 1600 g mit der Magensonde 10 cbcm der Lösung, und als nach 30 Minuten keine erhebliche Wirkung eintrat — wie mir also inzwischen bei Kaninchen öfter passirt war — nochmals 20 cbcm, per os. Darauf stellten sich dann nach 10 Minuten die oben geschilderten Zustände ein; ausserdem beobachtete ich noch, dass die Herzaction kurz vor dem Tode unregelmässig wurde, dass einzelne Schläge aussetzten, und dass schliesslich erst die Atmung stand und dann das Herz.

Diese Versuche bewiesen mir, dass salzsaures Amarin bei Warmblütern zuerst Zittern, dann Krämpfe, die man als klonisch-tonische bezeichnen kann, und schliesslich Lähmung der Extremitäten herbeiführt, dass die Sensibilität vollkommen erhalten bleibt und die Reflexerregbarkeit erhöht ist.

Um den Ursprung der Krämpfe festzustellen machte ich folgendes Experiment. Ich durchtrennte das Rückenmark eines Kaninchens zwischen dem 6. u. 7. Brustwirbel, worauf sich eine Lähmung der hinteren Extremitäten einstellte; ich gab dann 18 Spritzen 0,5 %iger Lösung und schon nach 2 Minuten traten heftige Krämpfe auf, jedoch nur im Vorderkörper, der Hinterkörper blieb vollkommen gelähmt, woraus ich schloss, dass die Krämpfe nicht vom Rückenmark ausgehen, sondern von der Medulla oblongata oder dem Gehirn. Gesteigerte Reflexerregbarkeit konnte ich bei diesem Versuche gar nicht constatiren, so dass es sich beim Kaninchen nicht um eine erhöhte Reflexerregbarkeit des Rückenmarks handelt, wie das bei den Fröschen der Fall gewesen war. Nach Klarstellung dieser geschilderten Erscheinungen wandte ich meine Aufmerksamkeit zunächst der Atmung zu.

Die Atmung wurde, sobald eine Wirkung des salzsauren Amarins eintrat, mühsam und dyspnoisch, die Tiere hoben beim Atmen den Kopf hoch oder warfen ihn, beim Liegen, ganz nach hinten zurück, strengten die Atemmuskeln aufs äusserste an und schnappten förmlich nach Luft. Während der Krampfanfälle war die Atemfrequenz — oft colossal — beschleunigt, zugleich oberflächlich und unregelmässig, verminderte sich aber dann wieder und zwar, wenn das Tier am Leben blieb, ganz allmählich, ging es aber zu Grunde, rasch in grossen Abstufungen. Nachfolgende Zahlen werden das eben Behauptete noch besser illustriren.

1. Versuch, Kaninchen 1070 g.

Zeit	Atemfreq. in $^1/_2$ Min.	Bemerkungen
11 U. 20	18	
11 - 30	18	6 Spritzen.
11 - 35	27	Krämpfe spontan.
11 - 40	40	Krämpfe dauernd.
11 - 50	47	

II. Versuch, Kaninchen 1650 g.

Zeit	Atemfreq. in $^1/_2$ Min.	Bemerkungen
12 U. 30	53	5 Spritzen.
12 - 50	72	spontane Krämpfe, Dyspnoe, unregelmässige Atmung während der Krämpfe.
	66	Krampfpause.
1 - 40	38	4 Spritzen.
1 - 55	42	Dyspnoe.
2 - 13	55	starke Krämpfe.

III. Versuch, Kaninchen 1600 g.

Zeit	Atemfreq. in $^1/_2$ Min.	Bemerkungen
11 U. 45	51	10 Spritzen.
12 - 00	57	Krämpfe.
12 - 15	62	- 5 Spritzen.
12 - 35	66	5 Spritzen.
1 - 00	80	Atmung sehr unregelmässig.
1 - 30	68	
1 - 45	70	
2 - 25	70	
2 - 45	61	keine Krämpfe mehr.
2 - 55	50	
3 - 15	30	
3 - 20	13	
3 - 30	4	

Da, wie oben gesagt, zuerst die Atmung aufhört, und dann erst der Herzschlag, so musste ich jetzt versuchen durch künstliche Atmung die natürliche wieder in Gang zu bringen.

IV. Versuch, Kaninchen 1785 g, Tracheotomie.

Zeit	Atemfreq. in $^1/_2$ Min.	Bemerkungen
1 U. 00	42	20 Spritzen, dauernde Krämpfe. Atmung unregelmässig.
1 - 25	68	
1 - 45	72	40 Spritzen.
2 - 55	72	

Zeit	Atemfreq. in ½ Min.	Bemerkungen
3 U. 3	46	Atmung sehr mühsam, stossweise.
3 - 50	41	keine Krämpfe mehr
4 - 00	32	
4 - 15	22	
4 - 25	14	
4 - 30	6	
4 - 32	2	

Jetzt begann ich mit der künstlichen Atmung und setzte dieselbe 2 Minuten fort. Dies hatte die Wirkung, dass das Tier, welches schon völlig bewegungslos dalag, wieder Zukungen im ganzen Körper bekam und spontan atmete, also wieder auflebte; ich setzte dann die künstliche Atmung noch ca. 8 Minuten fort, also bis etwa 4 U. 45 und fand

Zeit	Atemfreq. in ½ Min.	
4 U. 50	18	
4 - 55	2	
4 - 57		tot.

V. Versuch, Kaninchen 1600 g, Tracheotomie.

Zeit	Atemfreq. in ½ Min.	Bemerkungen
11 U. 15	51	10 Spritzen.
12 - 35	66	Krämpfe. 10 Spritzen.
1 - 00	80	
1 - 30	68	10 Spritzen.
2 - 00	70	
2 - 45	61	
2 - 55	50	
3 - 15	30	
3 - 20	13	die Atemzüge werden allmählich schwächer und seltner, so dass ich 5 Minuten künstliche Atmung machte bis 11 U. 37; darauf constatirte ich
3 - 30	4	
3 - 40	21	

Auch in diesem Falle wurde das bewegungslos daliegende Tier wieder munter und verfiel in die früheren Krämpfe; später ging es dann allmählich zu Grunde.

Wenn ich die Ergebnisse meiner Untersuchungen über die Atmung zusammenfasse, so fand ich also folgendes: Es tritt nach salzsaurem Amarin zugleich mit den Krampferscheinungen eine starke Dyspnoe ein; während der Krämpfe werden die Atemzüge oberflächlich, unregelmässig, zahlreicher. Erholt sich das Tier wieder, so tritt allmählich wieder normale Atmung ein, geht es zu Grunde, so nimmt die Frequenz ab, die Unregelmässigkeit zu bis zum Tode, doch lässt sich durch künstliche Respiration die gesunkene Atemfrequenz wieder bedeutend erhöhen.

Ich ging nun daran, das Herz zu beobachten, und fand dabei zunächst, dass das Herz während der Krämpfe schneller schlug, in den Krampfpausen sich wieder beruhigte und bei tödlichen Dosen allmählich langsamer und schwächer wurde.

I. Versuch, Kaninchen 1350 g.

Zeit	Herzfreq. in $^1/_2$ Min.	Bemerkungen
12 U. 30	100	5 Spritzen.
12 - 35		Krämpfe anfallsweise.
12 - 52	120	Krampfanfall.
1 - 30	125	dauernde Krämpfe, liegt auf der Seite.
1 - 45	110	erholt sich wieder.
2 - 00	100	die Krämpfe haben fast ganz aufgehört.

II. Versuch, Kaninchen 1350 g.

Zeit	Herzfreq. in $^1/_2$ Min.	Bemerkungen
12 U. 15	100	5 Spritzen.
1 - 00	115	Krämpfe. 10 Spritzen.
1 - 35	140	starke Krämpfe.
2 - 00	175	dauernde Krämpfe.

Zeit	Herzfreq. in ½ Min.	Bemerkungen
2 U. 12	150	das Herz setzt jeden 6. bis 8. Schlag aus.
2 - 18	140	Herzaction sehr unregelmässig, der diastolische Ton viel stärker als der systolische, der sich nur wie ein Vorschlag anhört.
2 - 25	120	Herzaction sehr schwach, nicht mehr aussetzend.
2 - 40	100	
2 - 45	80	Puls hat an Zahl und Stärke so abgenommen, dass das Herz kaum noch zu auscultiren ist.
2 - 50		Tod

III. Versuch, Kaninchen 1600 g, Tracheotomie.

Zeit	Herzfreq. in ½ Min.	Bemerkungen
11 U. 30	120	10 Spritzen.
12 - 15	123	Krämpfe.
12 - 35	110	Krampfpause. 20 Spritzen.
2 - 45	62	Herzaction unregelmässig.
2 - 55	54	
3 - 20	26	Herzschlag kaum hörbar. 5 Minuten künstliche Atmung.
3 - 40	45	

IV. Versuch, Kaninchen 1785 g, Tracheotomie.

Zeit	Herzfreq. in ½ Min.	Bemerkungen
1 U. 5	120	20 Spritzen 40 Spritzen; wegen der sehr heftigen Krämpfe ist das Herz nicht zu auscultieren.
3 - 3	53	Krämpfe haben aufgehört.
3 - 30	45	Herzaction schwach und unregelmässig.
4 - 15	26	
4 - 30	—	Herz nicht mehr zu auscultiren; 10 Minuten künstliche Atmung.
4 - 50	20	Herz wieder deutlich zu hören.

Es kam also zu meinen ersten allgemeinen Beobachtungen hinzu, dass der Puls nach tödlichen Dosen bisweilen aussetzt und immer unregelmässig wird, sowie dass durch künstliche Respiration nicht nur die spontane Atmung wieder hergestellt wird, sondern auch die Pulsfrequenz bedeutend vermehrt und die Herzaction stärker wird.

Genauer noch liess sich die Herzfrequenz aus den Pulscurven ersehen, die ich, um den Blutdruck kennen zu lernen, an dem Hyrtleschen Apparat darstellte.

V. Versuch, Kaninchen 1210 g.

Zeit	Herzfreq. in 5 Sec.	Bemerkungen
1 U. 55	17	20 Spritzen.
2 - 00	20	Dyspnoe.
2 - 20	23	heftiger Krampf.
2 - 28	14	Krämpfe fast erloschen.
2 - 30	9	keine Krämpfe mehr.
2 - 35		Tod.

VI. Versuch, Kaninchen 1540 g.

Zeit	Herzfreq. in 5 Sec.	Bemerkungen
1 U. 00	22	40 Spritzen.
1 - 25	25	Krämpfe.
1 - 26	22	Krampfpause.
2 - 7	26	dauernde Krämpfe.
2 - 25	18	Puls setzt aus.
2 - 32	25	Puls wieder regelmässig.
3 - 18	28	Krämpfe noch ziemlich stark.

Das Tier blieb am Leben und war am nächsten Tage gesund bis auf eine Lähmung der Extremitäten.

VII. Versuch, Kaninchen 1740 g.

Zeit	Herzfreq. in 5 Sec.	Bemerkungen
11 U. 30	17	20 Spritzen.
11 - 35	20	Krampf. Dyspnoe. 10 Spritzen.
11 - 48	22	sehr starke Krämpfe und Dyspnoe.
	21	Krampfpause.
12 - 14	18	Krampf.

Zeit	Herzfreq. in 5 Sec.	Bemerkungen
12 U. 15	16	Krampfpause.
12 - 45	16	Krämpfe schwächer.
12 - 48	13	keine Krämpfe mehr.
1 - 3	10	
1 - 8	2	Tod.

Durch diese Zahlen sah ich meine früheren Beobachtungen bestätigt; während der Krampfanfälle eine Erhöhung der Pulsfrequenz, bei tödlichen Dosen aber ein fortschreitendes Abnehmen derselben.

Nun konnte die Erhöhung der Frequenz eine directe Wirkung des salzsauren Amarins, oder nur eine Folge der Krämpfe sein. Um diese nun auszuschalten, und so die reine Wirkung des salzsauren Amarins zu sehen, machte ich mehrere Versuche so, dass ich das Kaninchen erst curarisirte, künstliche Atmung einleitete und dann erst von der Amarinlösung injicirte. Ich erhielt folgende Resultate:

VIII. Versuch, Kaninchen 1300 g.

Zeit	Herzfreq. in 5 Sec.	Bemerkungen
3 U. 10	17	$^1/_2$ Spritze Curare.
3 - 30	19	20 Spritzen Amarin.
3 - 42	16	
4 - 11	13	20 Spritzen Amarin.
4 - 27	10	
4 - 30	9	
4 - 46	8	
4 - 55	7	
5 - 4	6	
5 - 15	5	bald darauf war das Tier tot.

IX. Versuch, Kaninchen 1500 g.

Zeit	Herzfreq. in 5 Sec.	Bemerkungen
12 U. 30	22	$^1/_2$ Spritze Curare.
1 - 22	15	
1 - 30	15	40 Spritzen Amarin.
1 - 37	12	
1 - 45	11	
2 - 7	8	
3	6	bald darauf trat der Tod ein.

Die Erhöhung der Herzfrequenz ist also, wie aus diesen Versuchen klar hervorgeht, nur durch die Krämpfe bedingt, und nicht eine Wirkung des salzsauren Amarins, das im Gegenteil die Herzfrequenz allmählich fortschreitend herabsetzt.

Ich hatte jetzt zu untersuchen, auf welche Weise die Pulsverlangsamung zustande kommt, ob es sich um eine Reizung der Vagus-Ursprünge oder -Endigungen, oder um eine Beeinflussung der sympathischen Fasern und der excitomotorischen Ganglien des Herzens handele. Um diese Möglichkeiten zu entscheiden machte ich folgende Versuche:

Ein Kaninchen erhielt innerlich 30 cbcm Amarinlösung, worauf die Herzfrequenz von 150 auf 104 sank. Nach Durchschneidung beider Vagi stieg sie auf 110, so dass vielleicht ein leichter Reiz der Vagusursprünge anzunehmen ist. Immerhin war aber die Herzfrequenz von 150 auf 110 gesunken, und die Ursache dieses Sinkens konnte nun eine Reizung der Vagusendigungen sein. Ich infundirte daher 0,01 g Atropinum sulufricum, um die Vagusendigungen zu lähmen, worauf die Herzfrequenz auf 102 sank. Um zu sehen, ob auch das Atropin die Vagusendigungen gelähmt hatte, reizte ich den Nerven mit dem elektrischen Strom ohne einen Stillstand zu erzielen. Das Atropin hatte also seine Schuldigkeit gethan und eine Reizung der Vagusendigungen konnte nicht den Grund für die Verlangsamung des Pulses abgeben.

Nur in einem Falle bekam ich ein etwas abweichendes Resultat. Ich gab einem Kaninchen 30 g einer gesättigten Lösung durch die Magensonde ein, worauf Krämpfe, Dyspnoe und schneller, unregelmässiger Puls sich einstellten, die Herzfrequenz war von 132 in der halben Minute auf 107 gesunken. Da durchschnitt ich beide Vagi, worauf ein trommelwirbelähnliches Schlagen

des Herzens, abwechselnd mit Pausen, eintrat, was auf einen Reiz der Vagusursprünge hindeutet.

Der Grund der Pulsverlangsamung konnte also nur eine Lähmung der beschleunigenden Nerven sein; zugleich konnte aber auch eine Lähmung der Vagusendigungen vorhanden sein. Ich injicirte daher einem Kaninchen, bei dem ich einen Vagus freigelegt hatte, 10 Spritzen von der gesättigten Lösung und reizte dann den Vagus, konnte aber keinen Stillstand des Herzens erzielen, sondern nur eine Verlangsamung.

Auch diesen Versuch wiederholte ich mehrfach an curarisirten Kaninchen, um die Krämpfe auszuschalten, da während derselben die Auscultation des Herzens oft zur Unmöglichkeit wurde. Ich durchschnitt beide Vagi, curarisirte und gab dann 30 g Amarinlösung. Die Resultate waren dieselben wie bei dem oben erwähnten Versuche, so dass es sich in der That um eine verminderte Erregbarkeit der Vagusendigungen und eine Beeinflussung des Sympathicus oder der excitomotorischen Ganglien handelt.

Die Einwirkung des salzsauren Amarins auf das Herz besteht also darin, das zuerst ein leichter Reizzustand der Vagusursprünge vorhanden ist, später eine verminderte Erregbarkeit der Vagusendigungen und eine Beeinflussung der beschleunigenden Nerven, welch letztere die Pulsverlangsamung bewirkt.

Ich wende mich nun zu den Blutdruckversuchen, von denen ich etwa 8 an dem Hyrtleschen Apparat, und 3 an dem Ludwigschen Kymographion machte. Ich führe nachstehend einige Tabellen der gewonnenen Curven an.

I. Hyrtle'scher Apparat.

I. Versuch, Kaninchen 1210 g.

Zeit	Höhe der Diastole	Höhe der Systole	Pulswelle	Herzfreq. in 5 Sec.	Bemerkungen
1 U. 55	70	100	30	21	normal.
					20 Spr. Amar.
2 - 00	80	120	40	21	Dyspnoe.
	40	60	20		
2 - 15	110	160	50	21	Krampf.
	90	120	30	18	Krampfpause.
2 - 24	90	140	50	21	Krampf.
	50	80	30	21	Krampfpause.
2 - 27	20	60	40	22	Krampf.
2 - 30	0	40	40	10	keine Krämpfe mehr.
2 - 35	0	10	10	8	
2 - 40					Tod.

II. Versuch, Kaninchen 1650 g.

Zeit	Höhe der Diastole	Höhe der Systole	Pulswelle	Herzfreq. in 5 Sec.	Bemerkungen
12 U. 30	130	180	50	17	normal.
					20 Spritzen.
12 - 53	180	220	40	19	
1 - 20	200	270	70	18	Krampf.
1 - 41	210	300	90	17	Krampf.
	170	220	50	17	Krampfpause.
1 - 54	180	200	20	16	

Das Tier erholte sich wieder.

III. Versuch, Kaninchen 1740 g.

Zeit	Höhe der Diastole	Höhe der Systole	Pulswelle.	Herzfreq. in 5 Sec.	Bemerkungen
11 U. 30	150	190	40	17	normal. 20 Spritzen.
11 - 35	170	210	40	20	Krampf.
	140	180	40		Krampfpause.
11 - 48	180	240	60	21	starker Krampf.
	160	190	30		Krampfpause.
					10 Spritzen.
12 - 20	120	170	50	19	Krampf.
	90	150	60		Krampfpause.
12 - 42	100	150	50	22	

Zeit	Höhe der Diastole	Höhe der Systole	Pulswelle	Herzfreq. in 5 Sec.	Bemerkungen
12 U. 46	50	110	60	15	
12 - 48	50	70	20	14	keine Krämpfe mehr.
1 - 3	40	50	10	12	
1 - 8	30	30	0	2	
1 - 12					Tod.

Wie aus den angeführten Tabellen ersichtlich ist, fand während des Krampfes eine hohe Steigerung, während der Krampfpause wieder ein Herabsinken des Blutdruckes statt, im ganzen betrachtet aber sank derselbe allmählich.

Auch hier wieder schaltete ich die sehr störenden Krämpfe durch Curarisirung aus und erhielt folgende Tabellen:

IV. Versuch, Kaninchen 1500 g.

Zeit	Höhe der Diastole	Höhe der Systole	Pulswelle	Herzfreq. in 5 Sec.	Bemerkungen
12 U. 30	110	130	20	20	$^1/_2$ Spr. Curare.
1 - 22	110	130	20	15	
1 - 30	140	160	20	15	40 Spritzen Am.
1 - 37	100	120	20	12	
1 - 45	80	90	10	11	
2 - 30	80	90	10	8	
2 - 50	80	90	10	6	
3 - 25	80	90	10	6	

Ich tötete nun das Tier.

V. Versuch, Kaninchen 1300 g.

Zeit	Höhe der Diastole	Höhe der Systole	Pulswelle	Herzfreq. in 5 Sec.	Bemerkungen
3 U. 10	80	100	20	16	normal. $^1/_2$ Spritze Curare.
3 - 30	100	120	20	19	30 Spr. Am.
3 - 45	115	135	20	14	
3 - 55	90	110	20	13	
4 - 11	90	100	10	13	
4 - 29	80	90	10	10	
4 - 46	70	80	10	8	
5 - 00	65	75	10	6	
5 - 15	60	70	10	5	

Ich liess das Tier eingehen.

Die gleichen Resultate erhielt ich bei dem Ludwigschen Kymographion, das uns den mittleren Blutdruck angiebt.

VI. Versuch, Kaninchen 1800 g.

Zeit	Höhe des Blutdrucks	Bemerkungen
12 U. 38	114	normal.
12 - 45		30 cbcm Am.-Lösung innerlich.
12 - 50	146	Heftiger Krampf.
	122	Krampfpause.
12 - 55	118	Dauernde Krämpfe.
1 - 7	60	Krämpfe schwach.
1 - 25	80	Das Tier erholt sich.
1 - 30	100	

VII. Versuch, Kaninchen 1750 g.

Zeit	Höhe des Blutdrucks	Bemerkungen
11 U. 48	108	normal. 30 cbcm. Am.-Lösung.
12 - 12	144	Krampf.
	112	Krampfpause.
12 - 17	138	Krampf.
	110	Krampfpause.
1 - 12	118	Krampf.
1 - 35	128	Krampf.
1 - 44	118	30 cbcm Am.-Lösung.
2 - 1	132	
2 - 5	110	dauernde Krämpfe.
2 - 7	106	
2 - 10	68	Herz setzt aus.
2 - 17	60	
2 - 19	72	Herz setzt nicht mehr so oft aus.
2 - 35	84	

Da sich ein Gerinsel gebildet hatte, welches nicht zu entfernen war, tötete ich das Tier.

Aus den mitgeteilten Tabellen ist zu ersehen, dass der Blutdruck nach salzsaurem Amarin für kurze Zeit ansteigt, dann aber — so lange die Amarinwirkung andauert — stetig fällt. Während der Krämpfe findet eine sehr grosse Erhöhung des Blutdruckes statt, die in den Krampfpausen wieder etwas abnimmt, doch ist diese

Steigerung nur durch die Krämpfe bedingt, wie aus den Beobachtungen an curarisirten Tieren hervorgeht.

Ich machte dann noch Versuche an einem Hunde, einem kräftigen, 4 Monate alten Tier von 3450 g Gewicht.

Ich goss ihm in das Maul 5 cbcm einer 0,5%igen Amarinlösung. Nach $^1/_2$ Minute erbrach der Hund die ganze Dosis, und ich machte ihm nun 5 Injectionen. 10 Minuten darauf stellte sich ein sehr starker Speichelfluss ein, und zwar war der Speichel zäh, schaumig, glasig. Nach 12 Minuten trat starkes Erbrechen auf, zugleich Zittern der hinteren Extremitäten, dann des ganzen Körpers. Nach 16 Minuten trat wieder starkes Erbrechen ein, und zwar wurde dieses Mal Mageninhalt erbrochen. Das Zittern wurde sehr stark, der Hund konnte schlecht laufen, die Atmung war sehr beschleunigt und etwas mühsam, das Maul stand immer offen, die Speichelsecretion war ganz kolossal vermehrt, wiederholt leckte und gähnte das Tier und schüttelte sich, als wenn es irgend eine Ekel erregende Speise genossen hätte. Zugleich constatirte ich, dass die Temperatur, die bei Beginn des Versuches um 12 U. 5 38,9 betrug, auf 39,2 um 1 U. 5 angestiegen war, um während der ganzen Dauer des Versuches auf dieser Höhe zu bleiben. Um 1 U. 5 versagten die Vorderbeine den Dienst, so dass der Hund vorn auf der Brust lag, doch versuchte er noch, sich mühsam wieder aufzurichten und zu laufen, wobei allerdings die Beine öfter ausglitten. Die Sensibilität war vollkommen erhalten, die Reflexerregbarkeit anscheinend nicht erhöht. 1 U. 45 hatte das Zittern erheblich nachgelassen, und das Laufen war leichter geworden, nachmittags um 5 Uhr war der Hund wieder vollkommen wohl.

Ich wollte nun versuchen, ob ich auch durch kleinere Dosen von salzsaurem Amarin Erbrechen hervorrufen könnte und injicirte deshalb am nächsten Tage 10 U. 52

1 Spritze. Bald darauf fing der Hund an zu gähnen, zu lecken, zu winseln und blieb ruhig auf einer Stelle liegen, obwohl er vorher äusserst leblaft gewesen war.

11 U. 48 injicirte ich noch 2 Spritzen, doch trat keine weitere Wirkung ein. Am folgenden Tage bekam er 11 U. 20 3 Spritzen, fing nach 2 Minuten an zu gähnen, zu kauen, zu lecken und leise zu zittern. Um 11 U. 53 bekam er wieder 3 Spritzen, um 12 U. 15 4 Spritzen. 12 U. 20 trat fortdauerndes Gähnen, grosse Unruhe, starkes Zittern ein, 12 U. 45 begann der Speichel ziemlich stark zu fliessen, hörte aber 1 U. 30 bereits wieder auf. Ich gönnte dem Hunde nun einen Tag Ruhe und injicirte dann 3 Spritzen, ohne aber eine weitere Wirkung als Gähnen und Lecken zu erzielen. Dasselbe war am nächsten Tage der Fall, an dem ich 3 Spritzen und ca. 5 cbcm per os gab. Der Geschmack — intensiv bitter, metallisch adstringirend — schien dem Hunde sehr zuwider zu sein, denn er schüttelte sich wiederholt und versuchte das, was im Munde etwa von der Lösung zurückgeblieben war, hinauszubefördern. Am nächsten Tage gab ich in einem Zeitraum von $1^1/_2$ Stunden 15 Spritzen, ohne dass nach dieser grossen Dosis Erbrechen sich zeigte, doch traten all die andern Erscheinungen ein, wie Zittern, Gähnen, Lecken, Schlucken, unsicher tappender Gang etc., schwanden aber allmählich wieder innerhalb weiterer $1^1/_2$ Stunden.

Am folgenden Tage gab ich per os 5 cbcm und nach 2 Stunden noch 5 Spritzen ohne jede erheblichere Wirkung. Am nächsten Tage gab ich 10 cbcm und an dem darauffolgenden Tage sogar 15 cbcm auf einmal, doch trat niemals Erbrechen ein, sondern trotz der grossen Dosen nur Speichelfluss und schwaches Zittern.

Es hatte sich also beim Hunde ein neues Symptom der Wirkung des salzsauren Amarins hinzugesellt, nämlich die erhöhte Speichelsecretion. Das Erbrechen,

welches ich am ersten Tage nach 5 Spritzen beobachtete, kann ich nicht dem Einfluss des salzsauren Amarins zuschreiben, denn es gelang mir doch trotz der dreifachen Dosis nicht, nochmals Erbrechen hervorzurufen, es muss vielmehr auf einer anderen zufälligen Ursache damals beruht haben.

Aber selbst wenn das salzsaure Amarin eine Brechwirkung haben sollte, so hat es dieselbe doch nur in grösseren Dosen, bei denen auch die übrigen Vergiftungserscheinungen, wie z. B. Krämpfe, auftreten, so dass schon aus diesem Grunde eine therapeutische Verwendung als Emeticum ausgeschlossen ist.

Ferner glaube ich, sowohl aus dem Verhalten der Hunde, wie auch schon vorher aus dem mehrerer Kaninchen, mit Bestimmtheit den Schluss ziehen zu können, dass eine sehr rasche Gewöhnung an das salzsaure Amarin eintritt. Ich hatte einem Kaninchen 5 Spritzen injicirt, worauf sehr starke Krämpfe auftraten. Als ich demselben Tier am nächsten Tage von derselben Lösung 10 Spritzen, also die doppelte Dosis, injicirte, waren die Krampferscheinungen bedeutend geringer als nach der ersten Dosis. Ebenso hatte der Hund am ersten Tage nach 5 Spritzen heftige Krämpfe bekommen, verbunden mit schwacher Lähmung der Extremitäten, während 2 Tage später nach 15 Spritzen innerhalb $1^1/_2$ Stunden, und noch einige Tage später, sogar nach 15 cbcm in einer Dosis nur leichtes Zittern, Gähnen, Lecken, Winseln und vermehrte Speichelsecretion zu beobachten waren.

Da beim Hunde die Speichelsecretion so übermässig vermehrt war, richtete ich mein Augenmerk auch auf die übrigen Secretionen, von denen Thränen- und Urin-Secretion nicht vermehrt erschienen. Zur Beobachtung der Schweisssecretion verschaffte ich mir eine Katze und injicirte derselben um 12 U. 45 von einer 0,5%igen

Lösung 10 Spritzen unter die Haut; 12 U. 55 bekam die Katze starkes Zittern im ganzen Körper, 1 U. 3 heftige Krampfanfälle, die sich auch durch Aufklopfen auslösen liessen, so dass also auch eine erhöhte Reflexerregbarkeit vorhanden war. Die Atmung war enorm beschleunigt — ich zählte 150 Respirationen in $^1/_2$ Minute — und um 1 U. 50 war sie tot, ohne Speichel oder Schweisssecretion gezeigt zu haben.

Wenn ich aus all diesen Tierversuchen nun ein Facit ziehe für die Wirkung des salzsauren Amarins, so kann ich folgendes sagen:

Das salzsaure Amarin hat stark toxische Eigenschaften, es ruft klonisch-tonische Krämpfe hervor, die den ganzen Körper erfassen und von der Medulla oblongata oder dem Gehirn ausgehen, ferner ein Sinken des Blutdrucks, der Atemfrequenz verbunden mit Dyspnoe, und Abnahme der Pulsfrequenz infolge von Beeinflussung der beschleunigenden Nerven, und Speichelfluss.

Zwischen den einzelnen Tierexperimenten stellte ich auch noch andere Versuche an, deren Resultate ich jetzt anführen will.

Ich probirte zuerst, ob das salzsaure Amarin die Gährung hindert. Ich nahm 4 Kolben und füllte dieselben mit je 100 cbcm mehr weniger concentrirter Lösung von salzsaurem Amarin und zwar füllte ich

No. I mit 100 cbcm kaltgesättigter Lösung
No. II „ 50 „ „ „
und 50 cbcm destill. Wassers
No. III „ 25 „ kaltgesättigter Lösung
und 75 cbcm destill. Wassers
No. IV „ — kaltgesättigter Lösung
und 100 cbcm destill. Wassers.

In jeden Kolben that ich 2,5 g Traubenzucker und $^1/_2$ g Hefe. Ich liess die Kolben 2 Tage stehen und polarisirte dann die einzelnen Lösungen, nachdem ich

vorher festgestellt hatte, dass das salzsaure Amarin nach keiner Seite dreht. Ich fand in

No. I 2 % Zucker
No. II 2 - -
No. III 2 - -
No. IV 0,9 - -

Es waren allerdings in der Controllflüssigkeit No. IV nicht alle 2,5 % Zucker, sondern nur 1,6 % in Gährung übergegangen, aber in den mit Amarin versetzten Flüssigkeiten nur 0,5. Ich wiederholte den Versuch mit anderer Hefe und setzte nur 2 % Zucker zu den genau wie die obigen zusammengesetzten Mischungen. Ich setzte zuerst nur den Zucker zu, liess 24 Stunden stehen und polarisirte, wobei ich fand:

No. I 2 % Zucker
No. II 1,9 - -
No. III 2 - -
No. IV 2 - -

Nun that ich die Hefe hinzu und liess 48 Stunden stehen, polarisirte wieder und fand nun:

No. I 2 % Zucker
No. II 1,7 - -
No. III 1,0 - -
No. IV 0,4 - -

Auch dieses Mal war in der Controllflüssigkeit nicht alles vergohren, denn anstatt 2 % waren nur 1,6 % vergohren, dagegen fand sich in den mit salzsaurem Amarin versetzten Flüssigkeiten entsprechend dem Gehalt an Amarin, eine Hinderung der Gährung, so dass man wohl sagen kann, dass das salzsaure Amarin einen ziemlich stark gährungswidrigen Einfluss hat.

Im Anschluss hieran stellte ich, in gleichen Verhältnissen wie die obigen, zusammengesetzte Mischungen auf von Milch und von mit salzsaurem Amarin gesättig-

ter Milch. Am zweiten Tage waren alle Mischungen gleichmässig sauer und geronnen.

Ferner sättigte ich Urin mit salzsaurem Amarin und stellte dann hieraus und aus reinem Urin Mischflüssigkeiten in den wiederholt angegebenen Verhältnissen her.

Am 7. VI. reagirte der gesamte Urin sauer und blieb so bis zum 15. VI. Dann wurden allmählich die 3 mit salzsaurem Amarin versetzten Mischungen alkalisch, während der reine Urin sauer blieb. Übrigens reagirt das salzsaure Amarin, wie schon erwähnt, alkalisch. Ich entnahm dann aus dem reinen Urin und dem mit Amarin gesättigten je 1 Tropfen und impfte sie auf Gelatine, und aus beiden entstanden Bacterienkolonieen.

Im Anschluss an diesen Versuch nahm ich 3 Reagenzgläschen mit sterilisirter Bouillon, je 10 cbcm enthaltend. Den Inhalt des einen Gläschens sättigte ich heiss mit salzsaurem Amarin und filtrirte dann, den des zweiten vermischte ich mit 10 cbcm 0,5 %iger Amarinlösung und den des dritten liess ich unverändert; ich sterilisirte darauf noch einmal, indem ich die Flüssigkeiten an 3 Tagen je $^1/_2$ Stunde im Sterilisirungsofen mit siedendem Wasser stehen liess. Dann impfte ich in jedes Glas von einer Cultur des Staphylococcus pyogenes aureus und setzte darauf alle 3 Gläschen 48 Stunden im Brutofen einer Temperatur von 30° aus. Darauf war die reine Bouillon getrübt, während die beiden anderen Flüssigkeiten völlig klar geblieben waren. Das salzsaure Amarin hatte also das Wachstum dieses Bacillus verhindert.

Um zu erfahren, ob das salzsaure Amarin fäulniswidrige Eigenschaften habe, stellte ich 4 Kölbchen auf, welche enthielten:

No. I 100 cbcm mit Amarin gesättigtes Wasser
No. II 50 - - - - -
und 50 cbcm reines Wasser.

No. III 25 cbcm mit Amarin gesättigtes Wasser und 75 cbcm reines Wasser.

No. IV — cbcm mit Amarin gesättigtes Wasser und 100 cbcm reines Wasser.

In jeden Kolben warf ich 1 g rohes Fleisch und setzte alle 4 im Brutofen 48 Stunden lang einer Temperatur von 40° aus. Danach ergab sich, dass IV trübe war und intensiv faulig roch, die übrigen 3 waren durchaus geruchlos und klar, doch war in II und III das Fleisch zerbröckelt, während es in I vollkommen fest geblieben war. Das Fleisch hatte seine rote Farbe verloren und sah ganz weiss aus. Es scheint eine Conservirung von Fleisch auch dauernd zu sein, denn nach $2^1/_2$ Monaten war der Befund noch derselbe.

Verschiedene Blumen, wie Reseda, rote Nelke, Vergissmeinnicht, weisse Levkoie, die ich in eine 0,5 %ige Lösung warf, zeigten folgendes Verhalten. Die Nelke und die Vergissmeinnicht verblassten, ohne indes völlig ihre Farben zu verlieren, während die anderen sie unverändert bewahrten. Die Lösung wurde etwas trüb und hatte auch einen schwach fauligen Geruch, obwohl die Blumen und Blätter selbst nach 5 Tagen noch vollkommen frisch aussahen.

Auch ein ausgeschnittenes Kaninchenherz legte ich in eine $^1/_2$ %ige Lösung und war dasselbe nach mehreren Tagen etwas erblasst, sonst aber durchaus wohl erhalten und geruchlos.

Da das Fleisch durch die Amarinlösung so weiss geworden war, glaubte ich dies auf den Niederschlag von Eiweiss beziehen zu können und stellte daher folgenden Versuch an. Ich nahm eine Eiweisslösung, setzte etwas 0,5 %ige Amarinlösung zu und fand, dass zuerst eine Opalescenz, dann eine Fällung und Coagulirung des Eiweisses eintrat, allein ich muss erwähnen, dass nicht alles Eiweiss gefällt wird, denn der Zusatz von Essig-

säure und Ferrocyankalium zu einer gleich concentrirten Eiweisslösung ergab eine stärkere Fällung.

Schliesslich versetzte ich noch, um zu sehen, ob das salzsaure Amarin vielleicht eine directe Einwirkung auf das Blut hat, Kaninchenblut mit Amarin, doch konnte ich weder spektroskopisch noch mikroskopisch eine Abweichung von dem Verhalten des reinen Blutes constatiren.

Nach all diesen Versuchen kann ich etwa folgendes über die Eigenschaften des salzsauren Amarins sagen:

Das salzsaure Amarin ist schwer löslich in Wasser, es hindert die Gährung, die Fäulnis und das Wachstum von Staphylococcus pyogenes aureus und fällt Eiweiss. Bei Tieren wirkt es stark toxisch durch Erzeugen von Krämpfen, Lähmung der Extremitäten, Dyspnoe, Speichelfluss, Sinken des Blutdrucks und Pulsverlangsamung infolge von Beeinflussung der erregenden Nervenfasern. Aus diesem Grunde erscheint eine praktische Verwertung des salzsauren Amarins ausgeschlossen.

Herrn Professor Dr. Liebreich spreche ich für die Anregung zu dieser Arbeit und das derselben gewidmete Interesse, Herrn Dr. Langgaard für die liebenswürdige Unterstützung bei derselben meinen verbindlichsten Dank aus.

Thesen.

I.

Die Anwendung von Fiebermitteln, welche einen deletären Einfluss auf das Blut haben, ist unter allen Umständen verwerflich.

II.

Bei Uteruscarcinom ist stets die Totalexstirpation indicirt.

III.

Bei tuberculösen Geschwüren des Kehlkopfes ist eine locale Behandlung mit Milchsäure anzuwenden.

Lebenslauf.

Verfasser, Richard Friedländer, geboren zu Berlin als Sohn des Kaufmanns Julius Friedländer, jüdischer Religion, besuchte das Königl. Wilhelms-Gymnasium, welches er im September 1884 mit dem Zeugnis der Reife verliess, und wurde im October 1884 bei der medicinischen Facultät der Königl. Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin immatriculirt. Hier bestand er die ärztliche Vorprüfung, studirte dann im Winter-Semester 1888/89 in Rostock, wo er zugleich seiner Militärpflicht mit der Waffe beim Grossherzogl. Mecklenb. Füsilier-Regiment No. 90 genügte. Vom Sommer-Semester 1889 an studirte er dann wieder in Berlin, wo er auch am 21. Februar 1890 das Tentamen medicum und am 28. Februar 1890 das Examen Rigorosum bestand.

Während seiner Studienzeit besuchte er die Vorlesungen, Kliniken und Kurse folgender Herren Professoren und Docenten:

Bardeleben, du Bois-Reymond, Fasbender, A. Fränkel, Gerhardt, Gurlt, Gusserow, Hartmann, von Hofmann, Krause, Landau, Leyden, Liebreich, Rabl-Rückhardt, Schweigger, Uffelmann, Uhthoff, R. Virchow, Waldeyer, Winter.

Allen diesen seinen verehrten Lehrern ist Verfasser zu aufrichtigem Danke verpflichtet.